

Clinical and biomarker correlates of genetic risk factors for Alzheimer's disease

Citation for published version (APA):

Elias-Sonnenschein, L. S. (2013). *Clinical and biomarker correlates of genetic risk factors for Alzheimer's disease*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/dis.20130424le>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20130424le](https://doi.org/10.26481/dis.20130424le)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

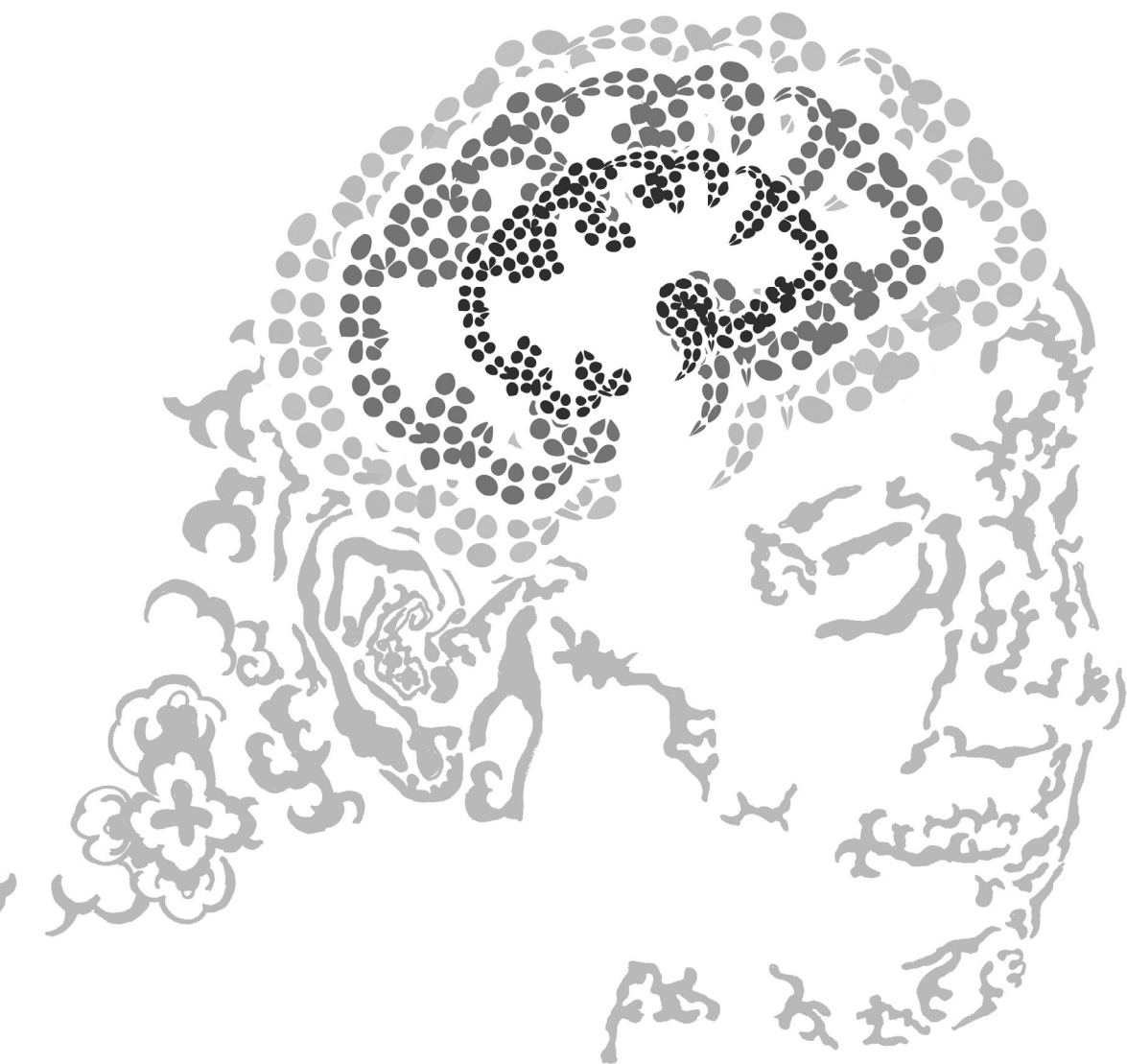
Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY
SAMENVATTING



Summary

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia. It is characterized by progressive neuronal death, memory loss, behavioral and affective changes, and impairments in activities of daily living. It culminates in dementia.

There is currently no cure for AD-type dementia. Available treatments are aimed at slowing the progression of the disease and address its associated symptoms. Often, treatment is sought when the disease is already at an advanced phase because only then do clinical symptoms become evident. Early diagnosis of AD is important, as drugs with disease-delaying potentials are most effective at the predementia stage.

Early detection of AD entails understanding the complex relationship between risk factors and AD pathophysiology. Recent technological advances have shown the increasing role of genetics in AD susceptibility. In this dissertation, we investigated the influence of genetic risk factors on the pathophysiology and clinical manifestation of Alzheimer's disease (AD). While several AD risk genes have been identified, their effects on AD pathophysiology remain unclear. We examined this by testing the correlations between genetic risk factors for AD, in particular, single nucleotide polymorphisms (SNPs), and key measures of AD pathology, including cerebrospinal fluid (CSF) markers A β and tau, hippocampal atrophy, memory performance and neuropsychiatric symptoms. As the relation between genetic risk factors and AD may differ depending on the stage of the disease, we used cohorts with different severities of cognitive impairment. The specific objectives, methods used and general information on the cohorts are described in *Chapter 1*.

In *Chapter 2*, using meta-analysis, we assessed the usefulness of *APOE* genotyping in predicting progression to AD-type dementia among patients with mild cognitive impairment (MCI) and in selecting subjects for clinical trials aimed at preventing progression to dementia. We found that the *APOE* ϵ_4 allele carriers have more than twice the

risk of developing AD compared to noncarriers. The low sensitivity and positive predictive value indicate that *APOE* genotyping has limited clinical value but is useful for trials aiming to select subjects who are at higher risk for progressing to AD-type dementia.

Chapter 3 is closely related to Chapter 2. It contains the protocol for the diagnostic test accuracy of *APOE* for dementia in the primary care setting. The protocol is written for the Cochrane Collaboration, is meant to serve as guide for similar reviews, and is a prerequisite for the conduct of full reviews.

In *Chapter 4*, we studied the relation between *APOE* ϵ_4 allele and neuropsychiatric symptoms in people with MCI. We found that the *APOE* ϵ_4 allele was significantly related with agitation and irritability, and with reduced depression.

Chapter 5 is a qualitative literature review in various ways: (1) of the possible role of AD genetic risk variants on $A\beta$ and tau were measured *in vivo* in CSF or by positron emission tomography (PET), or (2) upon neuropathological examination. Of the almost 50 genetic variants in 26 genes we included in the review, only *APOE* and *PICALM* showed consistent effects on $A\beta$ but not on tau.

In *Chapter 6*, we investigated the association between the top 10 AlzGene loci, which are considered as established AD risk genes; and key markers of AD pathology in CSF, magnetic resonance imaging and cognition in nondemented individuals with cognitive impairment. Only *APOE* predicted progression to AD, showed a consistent effect on AD markers, and correlated significantly with CSF $A\beta_{1-42}$.

Chapter 7 presents the findings of a case-control genetic association study of 25 SNPs, and correlational study of 36 SNPs with CSF biomarkers in a Finnish cohort. We provide evidence that *APOE*- ϵ_4 , *CLU* and *MS4A4A*, which have been identified in GWAS to be associated with AD, also significantly reduced CSF $A\beta_{1-42}$ in AD. None of the other AlzGene and GWAS loci showed significant effects on CSF tau. The effects of other SNPs on CSF biomarkers and clinical AD diagnosis did not reach statistical significance. Our findings suggest that *APOE*- ϵ_4 , *CLU* and *MS4A4A* influence both AD risk and CSF $A\beta_{1-42}$.

Chapter 8 aimed to replicate the findings in *Chapter 7*, and further investigated the effects of variants in the *MS4A* gene cluster on CSF A β . The study was performed in a cohort consisting of patients with AD, MCI and cognitively healthy individuals. Our findings suggest that polymorphisms in the *MS4A* gene may influence CSF A β ₁₋₄₂. This supports results from GWAS studies that *MS4A* is a genetic risk factor for AD.

Chapter 9 presents a general summary and discussion of our main findings and their role in the context of current knowledge, relates the findings to genes in AD pathophysiology, their implications and the methodological considerations. We conclude with suggestions for future research directions.

Samenvatting

De ziekte van Alzheimer (AD) is de meest voorkomende oorzaak van dementie en wordt gekenmerkt door het progressief afsterven van neuronen, geheugenverlies, veranderingen in gedrag, stemmingswisselingen en toenemende problemen in het dagelijks functioneren. De ziekte leidt uiteindelijk tot dementie.

Op dit moment is er nog geen behandeling om dementie als gevolg van AD te genezen. Beschikbare behandelmethoden zijn erop gericht om de progressie van de ziekte te vertragen en de symptomen te bestrijden. Vaak start de behandeling pas als de ziekte al in een gevorderd stadium is, omdat de klinische symptomen dan pas herkend worden. Vroege diagnostiek van dementie is belangrijk omdat medicijnen die de potentie hebben om de ziekte te kunnen vertragen het meest effectief zijn als het stadium van dementie nog niet is bereikt.

Om AD in een vroeg stadium vast te kunnen stellen, is het noodzakelijk om inzicht te hebben in de complexe relatie tussen risicofactoren en de pathofysiologie van AD. Recente technologische ontwikkelingen hebben de rol van genen op de vatbaarheid voor AD aan het licht gebracht. In deze proefschrift hebben we de invloed onderzocht van genetische risicofactoren, met name 'single nucleotide polymorphisms' (SNPs), op de pathofysiologie en klinische manifestaties van AD. Hoewel er verschillende risicogenen van AD zijn geïdentificeerd, is hun effect op de pathofysiologie van AD nog steeds onduidelijk. We hebben dit onderzocht door de effecten van AD risicogenen te correleren met sleutelindicatoren van AD pathologie, waaronder hersenvocht (cerebrospinal fluid oftewel CSF) markers bèta amyloïde (A β) en tau, hippocampus atrofie, geheugenprestaties en neuropsychiatrische symptomen. Aangezien de relatie tussen genetische risicofactoren en AD kan verschillen tussen ziektestadia, hebben we cohorten gebruikt die verschillen in de mate van cognitieve achteruitgang. De specifieke doelen van het onderzoek, de gebruikte methoden en algemene informatie over de cohorten, staan beschreven in *Hoofdstuk 1*.

In *Hoofdstuk 2* hebben we een meta-analyse uitgevoerd om te onderzoeken hoe bruikbaar *APOE* genotypering is bij het voorspellen van AD-dementie in patiënten met milde cognitief stoornis (mild cognitive Impairment), oftewel MCI. Ook hebben we onderzocht hoe bruikbaar *APOE* genotypering is voor het selecteren van deelnemers aan klinische trials die gericht zijn op het voorkomen van progressie naar AD-dementie. Wij vonden dat het risico op AD meer dan verdubbeld is in dragers van het *APOE* ϵ_4 allel in vergelijking met mensen zonder dit allel. De lage sensitiviteit en positieve voorspellende waarde vormen een indicatie dat *APOE* genotypering van beperkte waarde is voor klinische doeleinden, maar wel bruikbaar is om mensen te selecteren die een hoger risico lopen om AD te ontwikkelen ten behoeve van trials.

Hoofdstuk 3 is nauw verbonden aan Hoofdstuk 2. Het bevat het protocol hoe wij kunnen testen hoe nauwkeurig *APOE* is voor een diagnose dementie in de eerstelijnszorg. Het protocol is geschreven voor de Cochrane Collaboration en is bedoeld als gids voor vergelijkbare reviews. Het is een eerste vereiste voor het uitvoeren van volledige reviews.

In *Hoofdstuk 4*, hebben we de relatie onderzocht tussen het *APOE* ϵ_4 allel en neuropsychiatrische symptomen in mensen met MCI. We vonden dat het *APOE* ϵ_4 allel significant gerelateerd is aan agitatie en prikkelbaarheid, evenals aan verminderde depressie.

Hoofdstuk 5 beschrijft een kwalitatief literatuuronderzoek naar de mogelijke rol van genetische risicofactoren voor AD op A β en tau. A β en tau werden op verschillende manieren gemeten: (1) *in vivo* in CSF of met behulp van positron emissie tomografie (PET); of (2) door neuropathologisch onderzoek. Van de bijna 50 genetische variaties in 26 genen die wij in deze review hebben geïnccludeerd, vertoonden alleen *APOE* en *PICALM* consistente effecten op A β , maar niet op tau.

In *Hoofdstuk 6* hebben wij onderzoek gedaan naar de relatie tussen de top 10 AlzGene loci – die worden beschouwd als gevestigde risicogenen voor AD en *key markers* van AD pathologie in CSF, MRI en cognitie in niet demente individuen met cognitieve stoornissen. Alleen *APOE* bleek een voorspeller te zijn voor de ontwikkeling naar AD. Het

vertoonde een consistent effect op AD-markers en vertoonde een significante correlatie met CSF A β_{1-42} .

In *Hoofdstuk 7* presenteren wij de bevindingen van een case-control genetische associatie studie van 25 SNPs, en een correlatie studie van 36 SNPs met CSF biomarkers in een Fins cohort. Wij tonen aan dat *APOE- ϵ_4* , *CLU* en *MS4A4A*, die in GWAS zijn geïdentificeerd als AD-gerelateerd, ook samenhangen met een significante reductie van CSF A β_{1-42} in AD. Geen van de andere AlzGene en GWAS loci vertoonden significante effecten op CSF tau. De effecten van andere SNPs op CSF biomarkers en klinische AD diagnoses waren statistisch niet significant. Onze bevindingen wijzen erop dat *APOE- ϵ_4* , *CLU* en *MS4A4A* invloed hebben op zowel het risico op AD als op CSF A β_{1-42} .

Het doel van *Hoofdstuk 8* was om de bevindingen van Hoofdstuk 7 te repliceren en om de effecten van varianten in het *MS4A* gen-cluster op CSF A β te onderzoeken. Het onderzoek werd uitgevoerd in een cohort dat bestond uit patiënten met AD, MCI en cognitief gezonde individuen. Onze bevindingen suggereren dat polymorphismen in het *MS4A* gen van invloed kunnen zijn op CSF A β_{1-42} . Dit ondersteunt de resultaten van GWAS studies die aangeven dat dit gen een genetische risicofactor is voor AD.

Hoofdstuk 9 geeft eerst een samenvatting en beschouwing van onze belangrijkste bevindingen in de context van de huidige stand van zaken in de wetenschap. Wij relateren de bevindingen aan genen en hun rol in AD pathofysiologie, en gaan in op de implicaties van onze bevindingen. In dit hoofdstuk gaan wij ook in op methodologische overwegingen. Wij sluiten af met suggesties voor toekomstig onderzoek.

